

A3

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

003451343

WPI Acc No: 1982-05453J/ 198249

Benzothiazole hydantoin derivs. - used as blood platelet aggregation inhibitors, hypertensives, herbicides and fungicide

Patent Assignee: KYOWA HAKKO KOGYO KK (KYOW)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 57175189	A	19821028	JP 8160368	A	19810421	198249 B
JP 88032073	B	19880628				198829

Priority Applications (No Type Date): JP 8160368 A 19810421

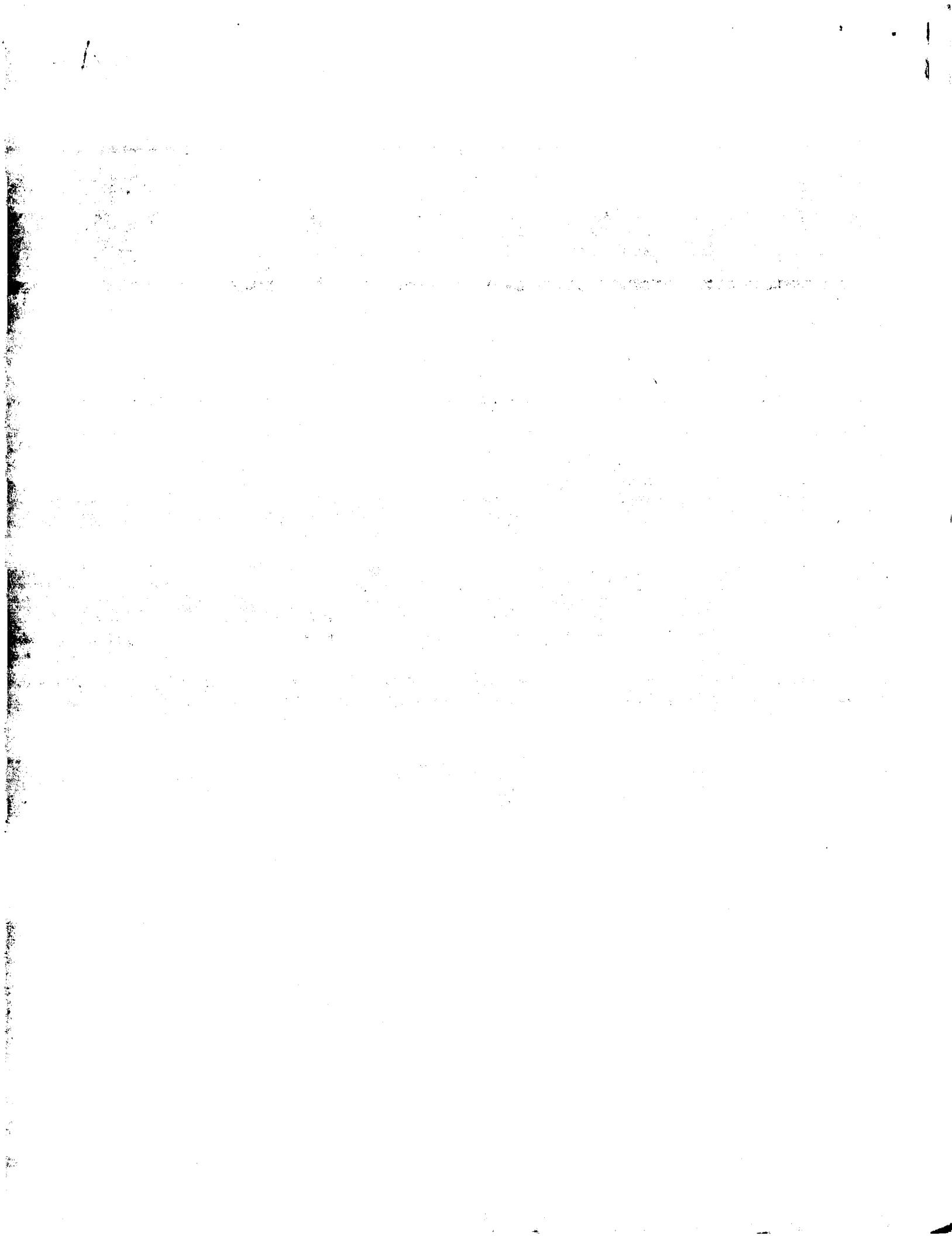
Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 57175189	A		12		

Abstract (Basic): JP 57175189 A

Benzothiazole derivs. of formula (I) are new. In (I), X is lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or NO₂; R₁ is H, lower alkyl, lower alkanoyl, or lower alkoxy carbonyl; R₂ is H, lower alkyl, methylthioethyl or aralkyl; R₁ and R₂ together form -(CH₂)_p- (p is 3 or 4); m is 0, 1, 2, 3, or 4; n is 1 or 2.

(I) have blood platelet aggregation-inhibitory, hypotensive, herbicidal, and fungicidal activities. Prodn. of (I) comprises ring closure of a carbamoylamino acid deriv. of formula (II).



⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭57-175189

⑤ Int. Cl. ³ C 07 D 417/04 471/04 487/04 // A 61 K 31/425 31/435 31/505 C 07 D 417/12 (C 07 D 417/04 233/00 277/00)	識別記号 105 105 A B U A C B	府内整理番号 7431-4C 6736-4C 8115-4C 7431-4C	④公開 昭和57年(1982)10月28日 発明の数 2 審査請求 未請求
※			(全 12 頁)

⑤ベンゾチアゾール誘導体およびその製造法

⑦出願人 協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1丁目6番1号

②特願 昭56-60368

⑧代理人 弁理士 野波俊次

③出願 昭56(1981)4月21日

最終頁に続く

⑥発明者 寺西正行

町田市成瀬台2丁目13番地24

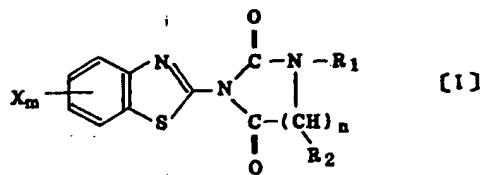
明細書

1. 発明の名称

ベンゾチアゾール誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

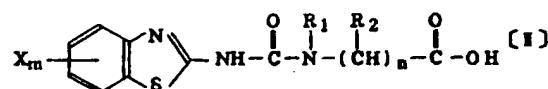
(1) 一般式【I】



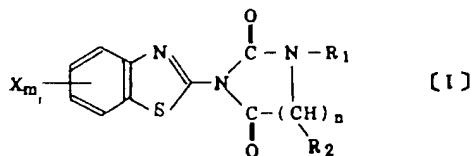
[式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルチオエチル基、アラルキル基を示す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH₂)_p-（式中、pは3または4である。）を形成してもよい。nは0または1～4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。]で表わされるカルバモイルアミノ酸誘導体を環化させることを特徴とする一般式【I】

チアゾール誘導体。

(2) 一般式【II】



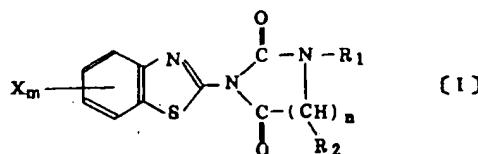
[式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルチオエチル基、アラルキル基を示す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH₂)_p-（式中、pは3または4である。）を形成してもよい。nは0または1～4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。]で表わされるカルバモイルアミノ酸誘導体を環化させることを特徴とする一般式【II】



(式中、X、R₁、R₂、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で表わされるベンゾチアソール誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

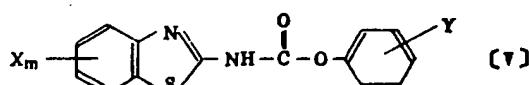
本発明は一般式[I]



(式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルチオエチル基、アラルキル基を示す。

(式中、X、mは前記と同様の意義を有する。)で示される2-アミノベンゾチアソール類と一般式[N]

(式中、Zはハロゲン原子を示し、Yは水素、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基を示す。)で表わされるハロゲンフェニル酸を、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヘイドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリンなどの存在下に反応させて、一般式[V]

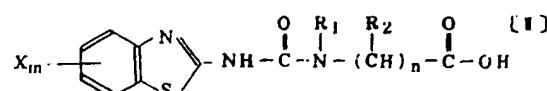


(式中、X、Y、mは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を合成する。使用する塩基の量は基本的に反応系中に存在する酸強度、さらには反応中に生成するハロゲン化水素を中和するに必要な量を用いる。一般式[N]の化合物は一般式[V]

す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH_p)_p- (式中、pは3または4である。)を形成してもよい。mはりままたは1~4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。]で表わされる新規なベンゾチアソール誘導体およびその製造法に関する。

本発明の化合物は血小板凝集阻害作用、血压降低作用を有し、また除草作用、植物病原菌に対して殺虫作用を示すので、医薬、農業として有用な化合物である。

以下に本発明を詳細に説明する。本発明の化合物[I]は一般式[I]



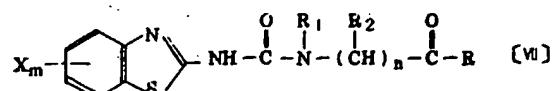
(式中、X、R₁、R₂、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を酸化させることによつて得ることができる。

上記一般式[I]で示される化合物は以下に示す方法により得ることができる。すなわち、一般式[V]

の化合物に対して1~1.5倍モル量使用する。反応は-20℃から使用する溶媒の沸点の間で実施されるが、より好ましくは0℃から30℃の間で行なわれる。反応は通常、12時間から36時間の間で終了する。ついで、上記反応によつて得られた一般式[V]の化合物と一般式[W]



(式中、R₁、R₂は前記と同様の意義を有する。Rは水酸基、低級アルコキシ基を示す。)で表わされるアミノ酸あるいはこれらの誘導体とを反応させることによつて、一般式[W]



(式中、X、R₁、R₂、R、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を合成する。

一般式[W]で示される化合物は、一般的に、公知化合物ないしは公知の方法で製造される化合物である。一般式[W]において、R=-OHである

ときは、一般式[V]で示される化合物はアミノ酸であり、Rが低級アルコキシ基であるときは、アミノ酸を一般的公知のエステル化法によつてエステル化することによつて一般式[V]で示される化合物が得られる。一般式[V]で表わされる化合物としては、グリシン、ザルコシン、アラニン、 α -アラニン、N-メチル- α -アラニン、4-アミノ-2-オキソ酸、4-N-メチルアミノ-2-オキソ酸、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、ビペコリン酸、ニベコチン酸、4-ビペリジンカルボン酸、N²-保護リジン、N²-保護オルニチン、ヒスチジン、トリプトファン、スレオニンなどのアミノ酸およびそれらの低級アルキルエステルがあげられる。ここでリシンおよびオルニチン側鎖のアミノ基の保護基としてはアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、トシリ基などが用いられる。またグルタミン酸およびアスパラギン酸の側鎖のカルボキシル基は遊離の形あるいは低級アルキルエステルあるいはベンジルエステルの形で用いられる。シス

物に対し、等モルないし3倍モルの間で使用することが望ましい。反応は室温から反応溶媒の沸点の間で実施されるが、好ましくは50～70℃の範囲で行なわれる。反応は通常1時間～5日間で終了する。

一般式[V]中Rが水酸基である化合物は一般式[I]で表わされる化合物である。Rが低級アルコキシ基である場合、一般式[V]で表わされる化合物をアルカリの存在下に加水分解することにより、一般式[I]の化合物に導くことができる。

上記方法によつて得られた一般式[I]で表わされる化合物を環化させて、一般式[I]で示される化合物を得ることができる。環化反応は通常カルボキシル基の活性化に使用する方法、たとえば酸塩化物法、アシド法、混合酸無水物法、活性エステル法により目的を達成することもできる。しかし、本発明者らは種々検討した結果、無水酢酸を使用することにより、非常に高い収率に目的物を得ることができることを見出し、本発明を完成した。すなわち、ジオキサン、テトラハイドロフ

タインの-SHの保護基としてはベンジルオキシカルボニル基あるいはベンジル基が用いられる。本発明のアミノ酸は光学活性体、光学不活性体のいずれも使用できる。一般式[V]で表わされる化合物は酸塩、たとえば塩酸、硫酸、臭化水素酸のような無機酸の塩、トリフルオロ酢酸のような有機酸の塩の型で反応に使用することもできる。酸塩を用いるときは、反応に際し、等モルの塩基を用いて遊離の型にしてから反応を行なうことが望ましい。一般式[V]の化合物と一般式[V]の化合物の反応は適当な有機溶媒中実施されるが、反応に用いられる有機溶媒としては、反応に直接関与しない不活性溶媒はいずれも使用できるが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラハイドロフランなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、塩化メチレンなどが使用される。使用される原料化合物である一般式[V]で表わされる化合物は、一般式[V]で表わされる化合

物などのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸エチルなどのエステル類などの溶媒中、あるいは無溶媒の状態で、無水酢酸で処理することにより、一般式[I]の化合物を高収率に得ることができた。本反応に使用する無水酢酸の量は、使用する原料化合物一般式[V]の化合物に対して約2倍モルから大過剰の状態で使用される。反応温度は室温から使用する反応溶媒の沸点の間で実施されるが、好ましくは室温から70℃の間で実施される。反応時間は反応温度によつても異なるが、通常1時間～5日の間で反応は完結する。

また一般式[I]において、R₁が低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基で示される化合物は、一般式[I]において、R₁が水素である化合物を適当な有機溶媒中、たとえば、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレンなどの溶媒中、-10℃～50℃、好ましく

は0～30℃の温度で適當な有機塩基、たとえばトリエチルアミン、トリブチルアミンなどの存在下に、一般式(W)



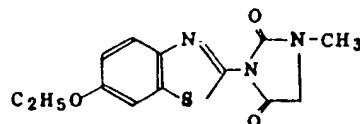
(式中、 $\text{H}_a\ell$ はハロゲン原子を表わし、 R_3 は低級アルコキシ基を示す。)で示される化合物を反応させることによって得ることができる。反応は1時間～3日の間で終了する。

次に本発明の目的化合物を単離するには、通常有機合成化学の分野で一般に実施されている単離、精製方法、たとえば蒸留、抽出、再結晶、クロマトグラフィー等により単離することができる。

以下に本発明を実施例をもつて、本発明の概要をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによつて限定されるものではない。

実施例 1

3-[2-(6-エトキシベンゾチアゾリル)]-1-メチルヒダントイン(化合物No.4'6)の合成



N-[2-(6-エトキシベンゾチアゾリル)]

アミノカルボニルザルコシン(化合物No.10)

5.5g(0.018モル)に無水酢酸200mlを加え70℃で2時間攪拌する。その後、減圧濃縮し残渣をエーテル50mlにより結晶化させると、淡黄色針状晶として目的物4.70g(収率90.7%)を得た。

融点 191～193℃

元素分析 C 64 H 6 N 6

実測値 53.42 4.35 14.82

計算値 53.60 4.50 14.42

(C₁₃H₁₃N₃O₃S として)

PMR (CDCl₃-d₆-DMSO) δ ppm 7.83(1H,d,
J=9Hz), 7.55(1H,d,J=2Hz), 7.07
(1H,dd,J=2Hz,J=9Hz), 4.17(2H,
s), 4.08(2H,q,J=7Hz), 2.97(3H,
s), 1.87(3H,t,J=7Hz)

IR (KBr) ν_{max} 3420, 2920, 1790,

1740, 1600

実施例1と同じ操作により第1表に示す化合物(No.4'7～72)を合成した。

第 1 表

化合物 番号	目的化合物 構造	収率 %	融点 ℃	元素分析 (A...実測値, B...計算値)			PMR δ ppm	IR (KBr) ν max
				C %	H %	N %		
47	33 	48.4	182	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	A 58.69 B 58.52	4.34 4.56	14.56 14.62	(CDCl ₃) 7.67(4H, m), 4.15(2H, m), 2.92(1H, m), 2.5~1.1(4H, m) 3440, 2930, 2850, 1790, 1730
48	8 	88.3	250~253 (分解)	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₂ S	A 51.41 B 51.49	2.75 3.03	17.98 18.02	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.8(1H, br), 8.0(2H, m), 7.5(2H, m), 4.23(2H, s) 3450, 3200, 1800, 1770, 1740, 1720(m)
49	9 	95.8	208~210	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ S	A 59.46 B 53.43	3.50 3.67	16.91 16.99	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.03(2H, m), 7.5(2H, m), 4.2(2H, m), 2.97(3H, s) 3450, 2910, 1790, 1740
50	11 	90.8	182~185	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	A 51.90 B 51.98	3.88 4.00	14.92 15.15	(CDCl ₃) 7.98(1H, d, J=9Hz), 7.32(1H, d, J=2Hz), 7.08(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.1(2H, s), 3.87(3H, s), 3.1(3H, s) 3450, 2950, 1790, 1740, 1605
51	12 	95.5	246~248 (分解)	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₄ S	A 45.27 B 45.20	2.62 2.76	19.08 19.17	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 9.07(1H, m), 8.4~8.0(2H, m), 4.22(2H, s), 3.0(3H, s) 3450, 1810, 1730
52	34 	83.0	163~165	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ S	A 53.69 B 53.43	3.51 3.67	16.99 16.99	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.85(1H, br), 7.93(2H, m), 7.5(2H, m), 4.35(1H, q, J=7Hz), 3.17(1H, s), 1.5(3H, d, J=7Hz) 3430, 3220, 2900, 1800, 1750

化合物 番号	目的化合物 構造	収率 %	融点 ℃	元素分析 (A...実測値, B...計算値)			PMR δ ppm	IR (KBr) ν max
				C %	H %	N %		
53	35 	92.1	198 (分解)	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	A 52.23 B 51.98	4.03 4.00	15.14 15.15	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.87(1H, br), 7.88(1H, d, J=9Hz), 7.43(1H, d, J=2Hz, J=9Hz), 7.07(1H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 4.32(1H, q, J=7Hz), 3.88(3H, s), 1.5(3H, d, J=7Hz) 3450, 3210, 1815, 1780, 1745, 1730, 1600
54	13 	81.5	168~169	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	A 53.67 B 53.60	4.50 4.50	14.56 14.42	(CDCl ₃) 7.98(1H, d, J=9Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.3(1H, br), 7.08(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.35(1H, q, J=7Hz), 4.08(2H, q, J=7Hz), 1.57(3H, d, J=7Hz), 1.43(3H, t, J=7Hz) 3400, 3200, 2980, 1795, 1735, 1605
55	14 	93.1	206~207	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₂ Cl ₂	A 46.68 B 46.90	2.73 2.86	14.81 14.92	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.88(1H, br), 7.85(1H, dd, J=2Hz, J=7Hz), 7.55(1H, dd, J=2Hz, J=7Hz), 7.32(1H, dd, J=7Hz, J=7Hz), 4.9(1H, q, J=7Hz), 1.52(3H, d, J=7Hz) 3450, 1800, 1740
56	15 	95.3	205~208	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	A 51.94 B 51.98	3.89 4.00	14.88 15.08	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.87(1H, br), 7.53(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.33(1H, dd, J=8Hz, J=8Hz), 6.97(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 4.33(1H, q, J=7Hz), 4.00(3H, s), 1.45(3H, d, J=7Hz) 3440, 3230, 3150, 1800, 1750
57	16 	85.9	210 (分解)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	A 56.94 B 56.71	4.76 4.76	15.15 15.26	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.88(1H, br), 7.73(2H, s), 4.33(1H, q, J=7Hz), 2.37(6H, s), 1.43(3H, d, J=7Hz) 3450, 3240, 2950, 1800, 1750

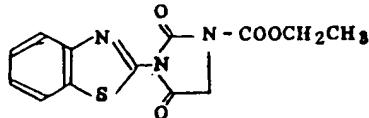
化合物 番号	目的化合物 構造	収率 %	融点 ℃	元素分析 (A...充満性, B...封管性)			PMR δ ppm	IR (KBr) ν max	
				C%	H%	N%			
58 39	3-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	95.8	166~ 167	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ R	A 55.30 B 55.07	4.89 4.95	13.67 13.76	(CDCl ₃) 7.9(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=2Hz), 7.05(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 4.07(2H, q, J=7Hz), 3.48(2H, t, J=6Hz), 3.05(3H, s), 2.93(2H, t, J= 6Hz), 1.37(3H, t, J=7Hz)	3440, 2950, 1740, 1690, 1600
59 18	3-(2-ベンゾチアソリル)ヒドロウラシル	94.7	174~ 180	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ B	A 53.50 B 53.43	3.48 3.67	16.99 16.99	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.27(1H, br), 7.98(2H, o), 7.48(2H, o), 3.45 (2H, o), 2.85(2H, t, J=6Hz)	3350, 2950, 1760, 1710
60 40	3-(2-ベンゾチアソリル)-1-メチルヒドロウラシル	93.1	176~ 177	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ B	A 55.12 B 55.16	4.12 4.24	15.83 16.08	(CDCl ₃) 7.95(2H, o), 7.47(2H, o), 3.52(2H, t, J=6Hz), 3.08 (3H, s), 2.9(2H, t, J=6Hz)	3450, 2950, 1750, 1700
61 41	3-[2-(4-タロ)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	93.4	200~ 203	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₂ BC	A 48.71 B 48.70	3.18 3.41	14.21 14.21	(CDCl ₃) 7.78(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.53(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.93(1H, dd, J=8Hz, J=8Hz), 3.53(2H, t, J=7Hz), 3.07(3H, s), 2.92(2H, t, J=7Hz)	3450, 2920, 1740, 1700
62 42	3-[2-(6-メトキシ)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	93.6	175~ 178	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ B	A 53.44 B 53.60	4.34 4.50	14.21 14.42	(CDCl ₃) 7.9(1H, d, J=9Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 3.83(3H, o), 3.47(2H, t, J=6Hz), 3.05 (3H, s), 2.87(2H, t, J=6Hz)	3400, 1730, 1690, 1605
63 43	3-[2-(5,6-ジメチル)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	91.0	192~ 195	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ B	A 58.23 B 58.11	5.21 5.23	14.76 14.52	(CDCl ₃) 7.78(1H, o), 7.6(1H, o), 3.5(2H, t, J=6Hz), 3.07(3H, o), 2.8 (2H, t, J=6Hz), 2.4(6H, s)	3410, 2920, 1740, 1700

化合物 番号	目的化合物 構造	収率 %	融点 ℃	元素分析 (A...充満性, B...封管性)			PMR δ ppm	IR (KBr) ν max	
				C%	H%	N%			
64 44	3-[2-(4-メトキシ)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	94.7	174~ 175	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ B	A 53.52 B 53.60	4.40 4.50	14.61 14.42	(CDCl ₃) 7.17(3H, o), 4.00(3H, s), 3.5(2H, t, J=7Hz), 3.05 (3H, o), 2.87(2H, t, J=7Hz)	3430, 2930, 1730, 1700
65 45	3-[2-(6-ニトロ)ベンゾチアソリル]-1-メチルヒドロウラシル	92.5	181~ 185	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₄ B	A 47.13 B 47.06	3.31 3.29	18.56 18.29	(CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.95(1H, d, J=2Hz), 8.35(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 8.08(1H, d, J=2Hz), 3.63(2H, t, J=7Hz), 3.1(3H, s), 2.98(2H, t, J=7Hz)	3430, 3100, 2920, 1740, 1695
66 28	3-(2-ベンゾチアソリル)-5-イソブロピルヒドントイン	82.4	151~ 155	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ B	A 56.47 B 56.71	4.55 4.76	15.09 15.26	(CDCl ₃) 7.77(4H, o), 7.27(1H, br), 4.2(1H, dd, J=2Hz, J= 4Hz), 2.33(1H, o), 1.07(6H, t, J=6Hz)	3430, 3250, 2970, 1815, 1790, 1750, 1740, 1630
67 29	3-(2-ベンゾチアソリル)-5-(2-メチルプロピル)ヒドントイン	88.3	141~ 146	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ B	A 58.27 B 58.11	5.17 5.23	14.45 14.52	(CDCl ₃) 7.75(4H, o), 7.25(1H, br), 7.25(1H, br), 4.32(1H, m), 1.83(3H, m), 1.0(6H, d, J=5Hz)	3450, 2950, 1800, 1750
68 31	3-(2-ベンゾチアソリル)-5-(1-メチルプロピル)ヒドントイン	84.4	127~ 133	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ B	A 58.08 B 58.11	5.12 5.23	14.32 14.52	(CDCl ₃) 7.77(4H, o), 7.27(1H, br), 4.23(1H, dd, J=1.5Hz, J= 4Hz), 2.07(1H, o), 1.47(2H, o), 1.02(3H, t, J=6Hz), 0.98(3H, q, J=6Hz)	3450, 3270, 2970, 1790, 1740
69 32	3-(2-ベンゾチアソリル)-1,5-トリメチレンヒドントイン	94.1	154~ 160	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ B	A 57.42 B 57.13	3.92 4.06	15.62 15.37	(CDCl ₃) 7.97(2H, o), 7.42(2H, o), 3.8(3H, m), 2.12(4H, m)	3450, 2950, 1800, 1740

化合物 番号	原料化 合物番 号	目的 化合物 名 称 構 造	收率 %	融点 ℃	元素 分 析 (A...実測値, B...計算値)			PMR δ ppm	IR (KBr) ν max
					示性式	C %	H %		
70	30	3-[2-(2-ベンゾチアゾリル)-5-(2-メチルオクチル)ヒダントイン	93.5	137~157	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	A 50.67 B 50.80	4.09 4.26	13.42 13.67	(CDCl ₃) 7.76(4H, m), 7.37(1H, br), 4.45(1H, t, J=6Hz), 2.7(2H, t, J=6Hz), 2.25(2H, m), 2.07(3H, s)
71	37	3-[2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリル]-1,5-トリメチレンヒダントイイン	84.3	168~173	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	A 55.46 B 55.43	4.29 4.32	13.80 13.85	(CDCl ₃) 7.97(1H, d, J=8Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 3.87(3H, s), 3.8(3H, m), 2.12(4H, m),
72	38	3-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリル]-1,5-トリメチレンヒダントイイン	78.7	145~147	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	A 56.87 B 56.77	4.70 4.76	13.06 13.24	(CDCl ₃) 7.93(1H, d, J=9Hz), 7.28(2H, d, J=2Hz), 7.05(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.07(2H, q, J=6Hz), 3.45(3H, m), 2.1(4H, m), 1.4(3H, t, J=6Hz)

実施例 2

3-(2-ベンゾチアゾリル)-1-エトキシカルボニルヒダントインの合成(化合物⁷³)



3-(2-ベンゾチアゾリル)ヒダントイン

(化合物⁴⁸) 5.9 g (0.025モル) およびクロルギ酸エチル 5.5 g (0.051モル) に塩化メチレン 200 mL 加え、氷冷攪拌下トリアミン 5.2 g を塩化メチレン 50 mL に溶解した溶液を 2 時間で滴下する。滴下終了後、室温で 2 日間攪拌したのち、1規定塩酸 100 mL で 2 回、水 100 mL で 2 回、5%炭酸水素ナトリウム 100 mL で 3 回、水 100 mL で 4 回それぞれ洗浄する。ついで無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濾過し、濾液濃縮をクロロホルムにより結晶化させると、無色針状品として標榜化合物が 3.75 g (收率 48.6%) 得られる。

PMR (CDCl₃) δ ppm 8.2~7.25(4H, m),

4.52(2H, s), 4.38(2d, q, J=7Hz),

1.37(3H, t, J=7Hz)

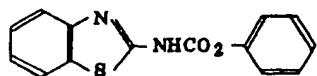
実施例 2 と同様な操作により第 2 表に示す化合物(⁷⁴, ⁷⁵)を合成した。

第 2 表

化合物 No.	使用試料 化合物No. X-COR	目的化合物名称 構造式	收率 %	融点 ℃	元素分析 (A...実測値, B...計算値)			PMR δ ppm	
					示性式	C %	H %		
74	52	C ₆ H ₅ CO ₂ H ₃	1-アセチル-3-(2-ヘンゾチアソール)-5-メチルピロドイン	76.8	202~ 203	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ B	A B	63.84 53.97 3.65 3.83 14.59 14.52	(ODC ₆ H ₅ -DMSO) 8.03(2H, m), 7.5(2H, m), 4.77(1H, q, J=7Hz), 2.58(3H, s), 1.63(3H, d, J=7Hz)
75	59	C ₆ H ₅ CO ₂ H ₅	3-(2-ヘンゾチアソール)-1-エトキシカルボニルピロドウラシル	73.6	-				(ODC ₆ H ₅) 7.97(2H, m), 7.43(2H, m), 4.37(2H, q, J=7Hz), 4.13 (2H, t, J=7Hz), 2.93(2H, t, J=7Hz), 1.35(3H, t, J=7Hz)

参考例 1

2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール (化合物No.1)



2-アミノベンゾチアゾール 5.0 g (0.333モル) に塩化メチレン 400 ml およびビリジン 3.2 g (0.406モル) を加え室温で攪拌する。ついでクロル炭酸フェニル 6.2 g (0.396モル) を塩化メチレン 400 ml に溶解した溶液を 45 分で滴下する。その後室温で 17 時間攪拌後戻過し、得られた固体を塩化メチレン 500 ml、ついで水 5 l で 2 回に分けて洗浄すると白色固体として標題化合物が 81.6 g (90.7%) 得られる。このものは酢酸エチルにより結晶化し無色針状晶となる。

融点 237 ℃ (分解)

元素分析値 C (%) H (%) N (%)

実測 61.99 3.48 10.54

計算値 62.21 3.73 10.36

(C₁₄H₁₀N₂O₂S として)

IR (KBr) ν_{max} 3480, 2900, 1740,

1610

PMR (d₆-DMSO) δ ppm 7.8(9H,m), 3.8(1H,bs)

参考例 1 と同様な操作により第 3 表に示す化合物 (No. 2~7) を合成した。

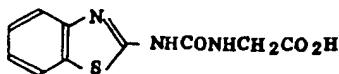
第 3 表

化合物 No.	化合物の名称、構造式	收率 %	融点 ℃
2	6-メトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	93.4	260 (分解)
3	6-エトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	90.2	211 (分解)
4	4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	73.9	-

化合物 名	化合物の名称、構造式	収率 %	融点 ℃
5	5,6-ジメチル-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	90.6	-
6	4-メトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	95.5	-
7	6-エトロ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール	89.8	-

参考例2

N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノカルボニルグリシン(化合物名8)



2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール 2.0 g (0.074モル) およびグリシン 1.1 g (0.017モル) をピリジン 400 ml に加え、70℃

ル-N-メチル-β-アラニンメチルエステル
(化合物名19)



2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール 1.5 g (0.055モル) およびN-メチル-β-アラニンメチルエステル 7.8 g (0.067モル) に酢酸エチル 200 ml を加え9.6時間還流する。その後戻し、戻液を1規定塩酸 100 ml で3回、5%炭酸水素ナトリウム 100 ml で2回、水 50 ml で5回洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを戻去後、戻液を減圧濃縮し、減圧残渣を0℃に放置すると、結晶化合物が無色針状晶として 7.36 g (収率 50.4%) 得られる。

融点 89.5 ~ 90.5℃

元素分析	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	53.31	5.14	14.02
計算値	53.23	5.15	14.32
(C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S として)			

て4.8時間攪拌する。ついで分離し、戻液を減圧下に濃縮し、得られた淡黄色固体に水 600 ml およびトリエチルアミン 40 ml を加え溶解したのち、酢酸エチル 100 ml で4回洗浄する。その後、水浴攪拌下に濃塩酸で pH 2 に調整し、生じた白色沈殿を採取し、200 ml の水で洗浄すると、標榜化合物が 15.6 g (収率 83.9%) 得られる。このものは DMF-エーテルより結晶化し無色針状晶となる。

融点 190℃ (分解)

元素分析値 C (%) H (%) N (%)

実測値	47.86	3.44	16.48
計算値	47.80	3.61	16.72

(C₁₀H₉N₃O₃S として)

IR (KBr) ν_{max} 3390, 3280, 1680 (br), 1600

PMR (CDCl₃-d₆-DMSO) δ ppm 7.4 (4H, m)

参考例3

N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノカルボニルグリシン(化合物名8)

PMR (CDCl₃) δ ppm 9.38 (1H, br), 7.47 (4H, m), 5.67 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6Hz)

IR (CHCl₃) ν_{max} 3480, 3260, 2960, 1785, 1680, 1600

参考例2または参考例3と同様な操作により第4表に示す化合物(名9~38)を合成した。

第 4 章

化合物 No.	使用ベンゾチアゾー ル類(化合物No.)	アミノ酸類	目的化合物の構造	收率%	融点(°C)	参考例
9	1	グルコシン		90.7	248(分解)	2
10	3	グルコシン		90.3	178(分解)	2
11	2	グルコシン		91.0	178(分解)	2
12	7	グルコシン		83.5	252~257(分解)	2
13	3	D,L-アラニン		76.8	173~175(分解)	2
14	4	D,L-アラニン		65.7	193~194(分解)	2
15	6	D,L-アラニン		76.9	159~160(分解)	2
16	5	D,L-アラニン		56.8	250以上	2
17	7	D,L-アラニン		60.6	173(分解)	2

化合物 No.	使用ベンゾチアゾー ル類(化合物No.)	アミノ酸類	目的化合物の構造	收率 %	融点 (°C)	参考例
18	1	β-アラニン		63.2	216(分解)	2
19	1	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		50.4	89.5~90.5	3
20	3	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		87.9	123~124	3
21	4	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		93.8	131~132	3
22	2	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		44.4	86~88	3
23	5	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		78.5	158	3
24	6	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		56.1	110~117	3
25	7	β-メチル-β-アラニン メチルエステル		60.4	155~156	3
26	1	γ-アミノ酸類 ¹		95.6	260以上	2

化合物 名	使用ベンゾチアゾー ム類(化合物名)	アミノ酸類	目的化合物の構造	収率 %	融点 ℃	参考例
27	1	N-メチル-L-アミノ 酪酸		87.6	260 以上	2
28	1	L-バリン		83.9	176 (分解)	2
29	1	L-ロイシン		80.0	176 (分解)	2
30	1	L-メチオニン		82.1	166 (分解)	2
31	1	L-イソロイシン		82.7	173 (分解)	2
32	1	L-プロリン		94.9	260	2
33	1	D,L-ビペコリン酸		32.7	-	2
34	1	D,L-アラニン		77.0	176 (分解)	2

化合物 名	使用ベンゾチアゾー ム類(化合物名)	アミノ酸類	目的化合物の構造	収率 %	融点 ℃	参考例
35	2	D,L-アラニン		67.0	182 (分解)	2
36	1	L-フェニルアラニン		79.7	170 (分解)	2
37	2	L-プロリン		91.0	250 以上	2
38	3	L-プロリン		87.9	192 (分解)	2

(C₁₄H₁₇N₃O₄S として)PMR (CDCl₃-d₆-DMSO) δ ppm 11.6(2H,6s), 7.45(1H,d,J=9Hz), 7.18(1H,
d,J=3Hz), 6.92(1H,dd,J=3Hz,J=
9Hz), 4.07(2H,q,J=7Hz), 3.67(2H,
t,J=7Hz), 3.03(3H,s), 2.55(2H,t,
J=7Hz), 1.2(3H,t,J=7Hz)IR (KBr) ν_{max} 3400, 3200, 2450,
1675, 1605参考例4と同様な操作により第5表に示す化合物
(No.40～45)を合成した。

第5表

化合物 No.	原料化 合物 No.	目的化合物構造	収率 %	融点 ℃
40	19		90.6	190 (分解)
41	21		97.0	195 (分解)

化合物 No.	原料化 合物 No.	目的化合物構造	収率 %	融点 ℃
42	22		96.4	205～ 212 (分解)
43	23		94.8	226～ 230 (分解)
44	24		96.8	187.5 (分解)
45	25		96.8	204～ 205 (分解)

第1頁の続き

⑥Int. Cl.³
(C 07 D 417/04
239/00
277/00)

識別記号

府内整理番号
7431-4C

⑦発明者 浦川親紘

神奈川県津久井郡津久井町根小
屋1550番地3